(12) f 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年2 月5 日(05.02.2009)

PCT

(10) 国
WO 2009/016812 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 215/52 (2006.01) *A61P 7/06* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/001986

(22) 国際出願日: 2008 年7 月25 日(25.07.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-196778 2007 年7 月27 日(27.07.2007) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 **(KOWA COMPANY, LTD.)** [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6 番2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 芦川正教 **(ASHIKAWA, Masanori)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 - 43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 田頭潤也 **(TAGASHIRA, Junya)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 －43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 絨綿章泰 **(KOKETSU, Akiyasu)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 －43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 西山達明 **(NISHIYAMA, Tatsuaki)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 - 43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 合田哲 **(GODA, Satoshi)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 - 43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 山火正毅 **(YAMABI, Masaki)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 - 43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). ± 肥武 **(DOI, Takeshi)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 - 43興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 石渡博之 **(ISHIWATA,Hiroyuki)** [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2 - 17 - 43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

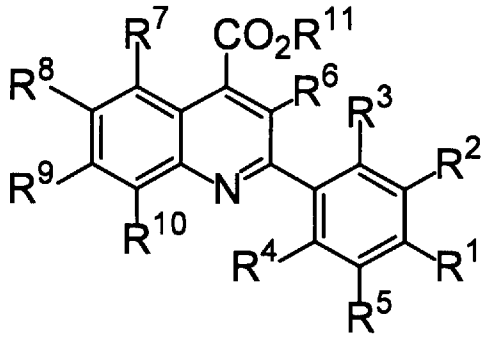
(74) i代理人: 佐伯憲生 **(SAEKI, Norio);** 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目15番8号アミノ酸会館ビル4 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: PROPHYLACTIC AND/OR THERAPEUTIC AGENT FOR ANEMIA COMPRISING 2-PHENYLQUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 2 - フェニルキノリン- 4 - カルボン酸誘導体を有効成分とする貧血の予防及び／又は治療剤



(D

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical agent which can enhance the production of EPO and is useful for the prevention and/or treatment of anemia. Specifically disclosed are: an EPO production enhancer comprising a 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid derivative represented by the general formula (1) [wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 and R^{10} independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 3 substituents, a C_{3-8} cycloalkyl group which may have 1 to 3 substituents or a C_{1-6} alkoxy group which may have 1 to 3 substituents; and R^{11} represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group which may have 1 to 3 substituents], a salt of the derivative, or a solvate of the derivative or the salt; and a prophylactic and/or therapeutic agent for a disease whose condition can be ameliorated by enhancing the production of EPO (particularly, anemia).

(57) 要約: 本発明は、ＥＰＯ産生促進作用を有し、貧血の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供する。 本発明は、下記の一般式（１）：〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、１～3の置換基を有してもよいC_{1-6}アルキル基、１～3の置換基を有してもよいC_{3-8}シクロアルキル基又は１～3の置換基を有してもよいC_{1-6}アルコキシ基を示し、R^{11}は水素原子又は１～3の置換基を有してもよいC_{1-6}アルキル基を示す。〕で表される2 - フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を含有してなるＥＰＯ産生促進剤、及びＥＰＯ産生を促進することにより症状が改善される疾患（特に貧血）の予防及び／又は治療薬に関する。

WO 2009/016812 A1

SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), -Xーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明　細　書

2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体を有効成分とする貧血の予防及び／又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は新規なエリスロポエチン産生促進剤に関し、さらに詳細にはエリスロポエチン産生低下に起因する疾患、例えば貧血の予防及び／又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] エリスロポエチン（Erythropoietin：ＥＰＯ）（以下、単にＥＰＯともいう。）は、赤芽球前駆細胞から成熟赤血球への成熟と分化に関与する糖タンパク質ホルモンであり、単量体として天然に存在する「６５アミノ酸ポリペプチドである（非特許文献「参照）。

ヒトのＥＰＯは赤血球の増殖・分化において必須であるので、このホルモンは、赤血球産生の低下を特徴とする血液疾患の治療に有用である。臨床的には、エリスロポエチンは、慢性腎不全患者（ＣＲＦ）における貧血、自己貯血及び未熟児貧血の治療（非特許文献２～5参照）、ＡＩＤＳおよび化学療法を受けている癌患者において使用される（非特許文献6参照）。また、ＥＰＯは慢性貧血における有効性も認められている。

ＥＰＯは、成人では主に腎臓で産生されるが、それ以外に、中枢神経系のアストロサイトおよびニューロンにおいても産生され、ＥＰＯ及びＥＰＯ受容体は脳－末梢境界の毛細血管において発現される。全身投与されたＥＰＯは血液脳関門を通過して、脳および脊髄虚血、機械的外傷、てんかん、興奮毒および神経炎症に応答したニューロン細胞の喪失を減少させることが報告されている（非特許文献７～「「参照）。

ＥＰＯのようなタンパク質を用いた療法においては、それらの血漿半減期が短く、プロテアーゼによる分解を受けやすく（非特許文献「2、及び「3参照）、循環における化合物の治療有効濃度を維持するために、静脈内注射

を頻回行わねばならない問題がある。また、静脈内注射に代わる投与経路として皮下注射があるが、投与部位からの吸収が遅いため、徐放効果は有るものの、血漿中濃度が静脈内注射に比べて有意に低くなるため、同等の治療効果を挙げるためには静脈内注射の場合と同様に頻繁に注射しなければならず患者への負担となる。また、ヒト血清ミPOは、広範かつ多様なグリコシル化のため、いずれの組換えヒトミPOにおいても再現されないサイズの不均一性を示す、などの問題もある。

[0003] 従って、上記に示したような貧血を含むミPO関連状態の治療において生体利用性の低いミPOでなく、内因性ミPOを増加させる方法及びそのための化合物の開発が当技術分野において必要とされている。

一方、ミPOの発現量は、その転写因子である低酸素誘導性因子（hypoxia inducible factor、HIF）を介して酸素濃度により制御されていることが知られている。すなわち、通常の大気下では2ーオキソグルタル酸ジオキシゲナーゼ酵素によりプロリン残基がヒドロキシル化されたHIFサブユニット（HIFー「ひ）はユビキチンープロテアソーム系により分解され、ミPOの産生は冗進されないが、低酸素下では、2ーオキソグルタル酸ジオキシゲナーゼ酵素によるHIFー「ひのプロリン残基のヒドロキシル化は抑制され、その結果、安定化されたHIFー「ひは細胞質から核内に移行し、HIFー「旧と二量体を形成してミPO遺伝子の低酸素応答エレメント（hypoxia responsible element：HRミ）*m*列に結合して転写を促進し、ミPOの産生は冗進される（非特許文献「4参照）。

このようなミPO産生機構を利用して2ーオキソグルタル酸ジオキシゲナーゼ酵素などのHIFプロリルヒドロキシラーゼに対する酵素阻害剤がミPO産生冗進剤として報告されている（特許文献「～4参照）。

[0004] しかしながら、HIFにより発現が制御されている遺伝子はミPOだけではなく、血管内皮細胞増殖因子（VミGF）なども制御している。VミGFは血管新生促進作用を有しており、この機能を介して悪性腫瘍を悪化させる原因となり得ることも報告されている（非特許文献「5、「6参照）。貧血

は癌による化学治療によっても引き起こされ、貧血治療薬はそのような化学療法を受けている癌患者に投与されることも考えられることから（非特許文献「7参照）、癌を悪化させるＶ三ＧＦなどの発現も冗進する可能性のあるＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ酵素活性を阻害する作用を有する化合物にはそのような危険性も内包されていることになる。

三ＰＯの発現は、三ＰＯの5’側に位置するプロモーター及び3’側に位置するエンハンサーにより制御されており、ＨＩＦはエンハンサー中のＨＲ三配列に結合し、三ＰＯの発現を冗進するとされている。ＨＩＦに加えてＧＡＴＡー2、ＮＦκＢなども三ＰＯの産生を制御するとされており（非特許文献「8、及び「9参照）、ＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ酵素活性阻害以外の作用機構でも三ＰＯ産生の元進は達成できると考えられる。このようなことからＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ酵素活性阻害に依存しない三ＰＯ産生冗進作用を有する化合物は、貧血治療において特に有用であると考えられる。

三ＰＯ受容体に作用する合成ペプチド、ヘマタイドが報告されている（非特許文献2 0参照）が、三ＰＯと同等の活性発現には高用量の投与が必要であり、経口投与できないという問題点がある。

したがって、三ＰＯ産生促進作用を有する経口投与可能な低分子性貧血治療剤は、今後の貧血治療において有用であると考えられる。

[0005] 一方、本発明の有効成分に関連する2ーフェニルキノリンー4ーカルボン酸誘導体の薬理作用としては、移植時の拒絶反応抑制剤（特許文献5参照）、疾痛治療作用を有するＮ一型カルシウムチャンネル拮抗薬（特許文献6参照）、ウイルス感染症の治療作用を有するジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの阻害剤（特許文献7参照）、抗腫瘍活性と抗菌作用を有する化合物（特許文献8参照）、肺、腎臓、循環もしくは心臓血管障害の治療剤（特許文献9参照）、免疫反応抑制剤（特許文献「0～「2参照）、肺疾患、ＣＮＳ疾患および神経変性疾患の治療に有用なＮＫ3受容体アンタゴニスト（特許文献「3参照）、腫瘍抑制剤（特許文献「4参照）が開示されているが、これ

らの文献にはＥＰＯ産生促進作用に関する記述や開示はなく、２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体が貧血の予防及び／又は治療剤として有用であることはまったく知られていなかった。

[0006] 特許文献1：特開２００６－３７７６３号公報

特許文献2：ＷＯ２００３／５３９９７号パンフレット

特許文献3：ＷＯ２００５／１１６９６号パンフレット

特許文献4：ＷＯ２００７／３８５７１号パンフレット

特許文献5：ＷＯ１９９７／４２９５３号パンフレット

特許文献6：ＷＯ２００２／３６５６８号パンフレット

特許文献7：ＷＯ２００１／２４７８５号パンフレット

特許文献8：特開昭６２－４８６６９号公報

特許文献9：特開昭５９－２１６０号公報

特許文献10：特開平２－２２９１６６号公報

特許文献11：特開平１－３１３４２８号公報

特許文献12：特開平１－１１０６７３号公報

特許文献13：ＷＯ１９９５／３２９４８号パンフレット

特許文献14：特開昭６０－４２３６７号公報

非特許文献1：Lin F-K et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 7580-7584 (1985)

非特許文献2：Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al., NEJM, 316: 73-78 (1987)

非特許文献3：Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK et al., Ann. Intern. Med., 111: 992 (1989)

非特許文献4：Egrie JW, Eschbach JW, McGuire T, Adamson JW, Kidney Int l., 33: 262 (1988)

非特許文献5：Lim VS, Degowin RL, Zavala D et al., Ann. Intern. Med., 110: 108-114 (1989)

非特許文献6：Danna RP, Rudnick SA, Abels RI, Garnick MB, Erythropoiet

in in Clinical Applications-An International Perspective, New York: Marcel Dekker; 1990: p301-324

非特許文献7 :Sakanaka et al, Proc Natl Acad Sci USA. 95, 4635-4640, 1998

非特許文献8 :Celik et al, Proc Natl Acad Sci USA. 99, 2258-2263, 2002

非特許文献9 :Brines et al, Proc Natl Acad Sci USA., 97, 10526-10531, 2000

非特許文献10 :Calapai et al, Eur. J. Pharmacol, 401, 349-356, 2000

非特許文献11 :Siren et al, Proc Natl Acad Sci USA., 98, 4044-404, 2001

非特許文献12 :Spivack JL and Hogans BB, Blood, 73: 90 (1989)

非特許文献13 :McMahon G et al., Blood, 76: 1718 (1990)

非特許文献14 :Wolfgang Jelkman, Internal Medicine 43, 649-659, 2004

非特許文献15 :Maxwell PH et al, Proc Natl Acad Sci USA. 94, 15, 8104-9, 1997

非特許文献16 :Cancer Res., 61, 15, Fang J et al, 5731-5, 2001

非特許文献17 :Danna RP, Rudnick SA, Abels RI, Garnick MB, Erythropoietin in Clinical Applications-An International Perspective, New York: Marcel Dekker; 1990: p301-324

非特許文献18 : Imagawa S et al, Blood 89, 1430-1439, 1997

非特許文献19 :La Ferla K et al, FASEB J, 16, 1811-1813, 2002

非特許文献20 :ステッドRBら Blood 108:1830-1834, 2006

発明の開示

発明が解決しようとする課題

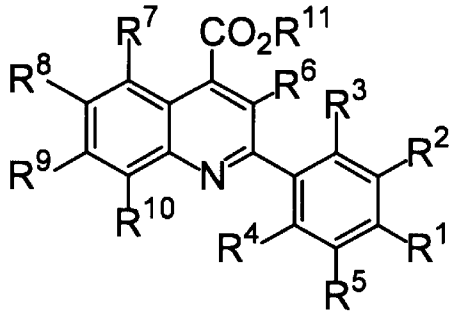
[0007] 本発明の目的は、低分子性のEPO産生促進作用を有する化合物を提供することにある。さらに詳細には貧血の予防及び／又は治療に有用な医薬、その製造のための化合物の使用、及びそれを用いた治療方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 上記実情に鑑み、本発明者らは、鋭意ヨPO産生促進作用を持つ化合物を探索した結果、下記一般式(「)で表される化合物が、ヒト肝臓癌由来のHepG2細胞を用いた試験においてヨPO産生を促進する作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式(「):

[0009] [化1]



(1),

[0010] 〔式中、R1、R2、R3、R°、R°、R°、R7、R8、R9、及びR・°は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、「〜3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基、「〜3の置換基を有してもよいC ₊₈シクロアルキル基、又は「〜3の置換基を有してもよいC・_。アルコキシ基を示し、

R11は、水素原子、又は「〜3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基を示す。〕

で表される2ーフェニルキノリンー4ーカルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とするヨPO産生促進剤を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(「)で表される2ーフェニルキノリンー4ーカルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする貧血の予防及び／又は治療剤を提供するものである。

また、本発明は、ヨPO産生促進用の製剤を製造するための、前記一般式(「)で表される2ーフェニルキノリンー4ーカルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

また、本発明は、貧血の予防及び／又は治療用の製剤を製造するための、前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

さらに、本発明は、ＥＰＯ産生促進用の有効成分としての前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物に関する。

また、本発明は、貧血の予防及び／又は治療用の有効成分としての前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物に関する。

また、本発明は、前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、ＥＰＯの産生亢進が必要とされる患者に投与することを特長とする、ＥＰＯの産生を促進する方法に関する。

また、本発明は、前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、貧血の患者に投与することを特長とする、貧血の予防及び／又は治療方法に関する。

[0011] さらに、本発明は、前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を細胞に接触させて、当該細胞におけるＥＰＯの産生を促進させる方法に関する。

また、本発明は、前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体とを含有してなるＥＰＯの産生を促進させるための医薬組成物に関する。

また、本発明は、前記一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体とを含有してなる貧血の予防及び／又は治療用の医薬組成物に

関する。

発明の効果

[0012] 本発明は、本発明の一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物が、優れたＥＰＯ産生促進作用を有していることを見出したものであり、本発明の一般式（「）で表される２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物は、ＥＰＯ産生を促進することにより症状が改善される疾患（例えば、慢性腎不全患者における貧血、自己貯血及び未熟児貧血、ＡＩＤＳおよび化学療法を受けている癌患者の貧血、慢性貧血、鉄欠乏性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血などの貧血）の予防及び／又は治療のための医薬組成物として有用である。また、本発明は、ＥＰＯ産生促進作用を有する経口投与可能な低分子性の化合物を有効成分とする貧血の予防及び／又は治療剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の「「～3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基」、「「～3の置換基を有してもよいC ,8シクロアルキル基」、「「～3の置換基を有してもよいC・_6アルコキシ基」における「置換基」としては、ハロゲン原子、C1－6アルキル基、C3－8シクロアルキル基、C・_6アルコキシ基、C6_・4アリール基、C ,。アルケニル基、C ,。アルキニル基、５－「0員ヘテロ環基、C・_6アルキルアミノ基、C2_・2ジアルキルアミノ基、C・_6アルキルチオ基、C・_6アルキルスルホニル基、C・_6アルキルスルフィニル基、C・_6アシル基、水酸基、ニトロ基、ニトリル基、カルボキシル基、カルバミド基等が挙げられる。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、C・_。アルキル基、C3－8シクロアルキル基、C・_6アルコキシ基、C6_・4アリール基、C2－6アルケニル基、C2－6アルキニル基、５－「0員ヘテロ環基、C・_6アルキルアミノ基、C2_・2ジアルキルアミノ基、C・_6アルキルチオ基、C・_6アルキルス

ルホニル基、C・_。アルキルスルフィニル基、C・_。アシル基、水酸基、ニトロ基、ニトリル基、カルボキシル基、及びカルバミド基からなる群から選ばれる置換基が挙げられる。

[0014] 本発明の「ハロゲン原子」とは、ハロゲノ基を意味し、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等である。

本発明の「アルキル基」は、直鎖状又は分枝状であってもよい。従って、「C・_。アルキル基」としては、炭素数「～6、好ましくは炭素数「～4、さらに好ましくは炭素数「～3の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

本発明の「C ₊₈シクロアルキル基」とは、炭素数3～8、好ましくは炭素数5～8の、3～8員、好ましくは5～8員の単環式シクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

本発明の「アルコキシ基」におけるアルキル基部分は、直鎖状又は分枝状であってもよく、前記した本発明のアルキル基から誘導されるアルコキシ基が挙げられる。従って、「C・_。アルコキシ基」としては、炭素数「～6、好ましくは炭素数「～4、さらに好ましくは炭素数「～3の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、sec－ブチルオキシ基、tert－ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、neo－ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0015] 本発明の「アリール基」とは、炭素数6～「4、好ましくは炭素数6～「0の単環式、多環式、又は縮合環式の芳香族炭化水素基である。従って、「

C_{6-14}アリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、アズレニル基、アントリル基、インデニル基、フルオレニル基、フェナントリル基等が挙げられる。

本発明の「アルケニル基」は、直鎖状又は分枝状であってもよい。従って、「C_{2-10}アルケニル基」とは、炭素数2～6、好ましくは2～5、さらに好ましくは2～4の直鎖状又は分枝状のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル基、プロパー1ーエンー1ーイル基、アリル基、イソプロペニル基、ブター1ーエンー1ーイル基、ブター2ーエンー1ーイル基、ブター3ーエンー1ーイル基、2ーメチルプロパー2ーエンー1ーイル基、1ーメチルプロパー2ーエンー1ーイル基、ペンター1ーエンー1ーイル基、ペンター2ーエンー1ーイル基、ペンター3ーエンー1ーイル基、ペンター4ーエンー1ーイル基、3ーメチルブター2ーエンー1ーイル基、3ーメチルブター3ーエンー1ーイル基、ヘキサー1ーエンー1ーイル基、ヘキサー2ーエンー1ーイル基、ヘキサー3ーエンー1ーイル基、ヘキサー4ーエンー1ーイル基、ヘキサー5ーエンー1ーイル基、4ーメチルペンター3ーエンー1ーイル基等が挙げられる。

本発明の「アルキニル基」は、直鎖状又は分枝状であってもよい。従って、「C_{2-10}アルキニル」とは、炭素数2～6、好ましくは炭素数2～5、さらに好ましくは2～4の直鎖状又は分枝状のアルキニル基が挙げられ、具体的には、例えば、エチニル基、プロパー1ーインー1ーイル基、プロパー2ーインー1ーイル基、ブター1ーインー1ーイル基、ブター3ーインー1ーイル基、1ーメチルプロパー2ーインー1ーイル基、ペンター1ーインー1ーイル基、ペンター4ーインー1ーイル基、ヘキサー1ーインー1ーイル基、ヘキサー5ーインー1ーイル基等が挙げられる。

[0016] 本発明の「ヘテロ環基」とは、酸素原子、イオウ原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個、好ましくは1～2個含有する5～10員、好ましくは5～6員の単環式、多環式、又は縮合環式の飽和又は不飽和のヘテロ環基を意味する。従って、「5ー10員ヘテロ環基」としては、具体的に

は、例えば、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホルニル基、ジアゼパン－「－イル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、アゼピニル基、オキサゼピニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、カルバゾリル基、カルボリニル基、アクリジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、フェナジニル基等が挙げられる。

本発明の「アルキルアミノ基」とは、前記した本発明のアルキル基がアミノ基の窒素原子に「つ結合した基を意味する。従って、「Ｃ・_。アルキルアミノ基」としては、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ｓｅｃーブチルアミノ基、ｔｅ「ｔーブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等が挙げられる。

本発明の「ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なって、前記した本発明のアルキル基がアミノ基の窒素原子に２つ結合した基を意味する。従って、「Ｃ$_{2-}$・$_{2}$ジアルキルアミノ基」としては、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等が挙げられる。

[0017] 本発明の「アルキルチオ基」とは、前記した本発明のアルキル基が硫黄原子に「つ結合した基を意味する。従って、「C・_。アルキルチオ基」としては、具体的には、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。

本発明の「アルキルスルホニル基」とは、前記した本発明のアルキル基で置換されたスルホニル（ＳＯ）基を意味する。従って、「C・_。アルキルスルホニル」としては、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。

本発明の「アルキルスルフィニル基」とは、前記した本発明のアルキル基で置換されたスルフィニル（ＳＯ）基を意味する。従って、「C・_。アルキルスルフィニル基」としては、具体的には、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基等が挙げられる。

本発明の「アシル基」とは、前記した本発明のアルキル基又は水素原子によるアルキルカルボニル基を意味する。従って、「C・_。アシル基」としては、具体的には、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

[0018] 一般式（「）中、R・は「～3の置換基を有してもよいC・_。アルコキシ基が好ましく、特にメチルオキシ基が好ましい。R・における「「～3の置換基を有してもよいC「ー６アルキル基」としては、メチル基、エチル基が好ましく、特にメチル基が特に好ましい。

一般式（「）中、R[2]又はR°は水素原子、「～3の置換基を有してもよいC・_。アルコキシ基、又はハロゲン原子が好ましく、C・_。アルコキシ基としては特にメチルオキシ基が好ましく、ハロゲン原子としては特にフッ素原子が好ましい。

一般式（「）中、R[3]又はR°は水素原子又はハロゲン原子が好ましく、ハロゲン原子としては特にフッ素原子が好ましい。

一般式（「）中、R°、R⁷、R⁸、R⁹、R･°としては、水素原子、「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基、又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルコキシ基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

一般式（「）中、R¹¹は、水素原子又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基が好ましく、「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基としてはメチル基が特に好ましい。

[0019] したがって、本発明の一般式（い）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体の好ましい態様としては、R･、R²、R³、R⁴、及びR⁵のいずれかの「又は2個が、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基、「～3の置換基を有してもよいC ₊₈シクロアルキル基、又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルコキシ基を示し、残りの3個又は4個のものが水素原子を示す場合が挙げられ、より好ましい態様としては、R･が「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基、又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルコキシ基を示し、R²、R³、R°、及びR°が水素原子であるか、又はR ; R³、R°、又はR°のいずれか「個が、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基、「～3の置換基を有してもよいC ₊₈シクロアルキル基、又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルコキシ基、好ましくはハロゲン原子、又は「～3個の置換基を有してもよいC･_。のアルコキシ基であつて、残りの3個が水素原子である場合が挙げられる。さらに好ましい態様としては、R･がC･_。のアルキル基、又はC･_。のアルコキシ基であって、R²、R³、R°、及びR°が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基、又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルコキシ基を示す場合が挙げられる。

また、本発明の一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体におけるR°、R⁷、R⁸、R⁹、及びR･°としては、水素原子、「～3の置換基を有してもよいC･_。アルキル基、又は「～3の置換基を有してもよいC･_。アルコキシ基が好ましく、より好ましくは水素原子、C･_。ア

ルキル基、又はC・_。アルコキシ基である場合が挙げられ、さらに好ましくは水素原子である場合が挙げられる。

また、本発明の一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体におけるR11としては、水素原子、又は「～3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基である場合、好ましくは水素原子、又はC・_。アルキル基である場合が挙げられ、より好ましくは水素原子である場合が挙げられる。

本発明の一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体における好ましいR・～R11の基は、前記したR・～R11のいずれかの場合を適宜組み合わせて選択することができる。

[0020] 本発明における一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、本発明の一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体のみならず、その薬学的に許容される塩、それらの各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形を有する物質、及びこれらの物質のプロドラッグとなる物質を包含している。

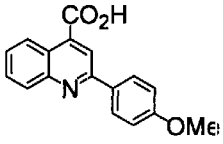
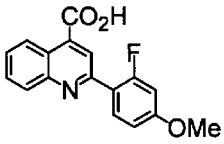
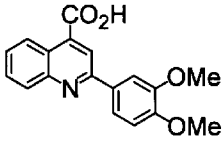
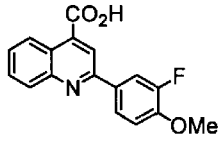
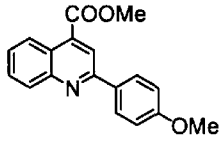
一般式（「）で示される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体の製薬学的に許容される塩としては、具体的には、化合物を塩基性化合物として扱う場合は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）や有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との酸付加塩等が挙げられ、化合物を酸性化合物として扱う場合には、無機塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、バリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等）や有機塩(例えば、ピリジニウム塩、ピコリニウム塩、トリエチルアンモニウム塩等）が挙げられる。

一般式（「）で示される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体や

その製薬学的に許容される塩の溶媒和物としては、水和物や各種の溶媒和物（例えば、エタノールなどのアルコールとの溶媒和物）が挙げられる。

[0021] 本発明の具体的な化合物の例として、以下の表「に示す化合物、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を示すことができる。

[0022] [表1]

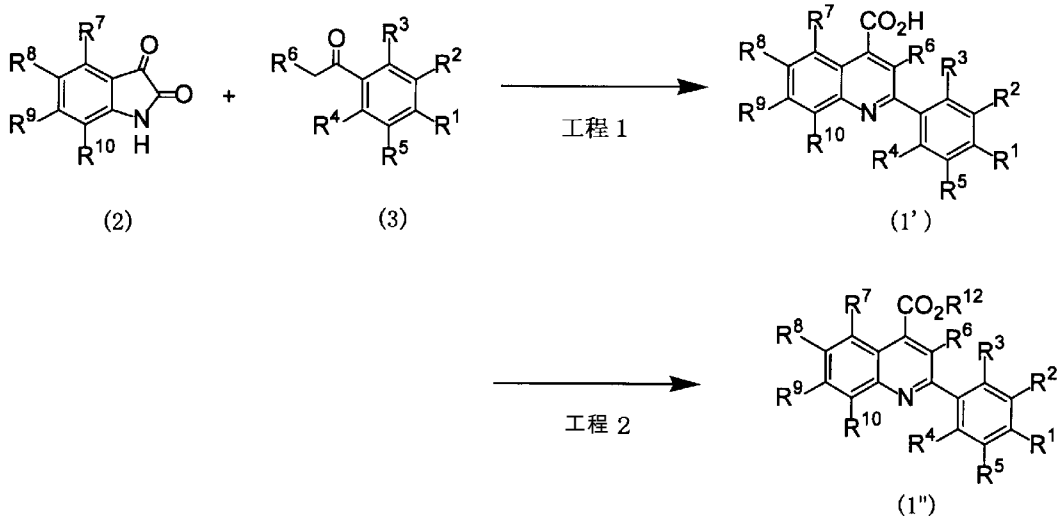
化合物番号	構造式	名称
1		2－（4－メトキシフェニル）－4－キノリンカルボン酸
2		2－（2－フルオロ－4－メトキシフェニル）－4－キノリンカルボン酸
3		2－（3、4－ジメトキシフェニル）－4－キノリンカルボン酸
4		2－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）－4－キノリンカルボン酸
5		メチル 2－（4－メトキシフェニル）－4－キノリンカルボキシレート

[0023] 化合物「、2及び5は、ChemBridge社より人手可能であり、化合物3は「uorochem社よりより人手可能であり、また、化合物4は公知文献 cc. 0g. Chem. ,1953, 18, 910-915）に記載の方法に従って製造することができる。

本発明の一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体は、公知の方法により製造することができる。例えば、以下に示す方法、又はこれに類似の方法により製造することができる。

[0024]

[化2]



(2) (3) (1') (1")

[0025] 〔式中、R・～R・°は前記と同じ基を示し、R・は「～3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基を示す。〕

工程「は、(「’)で示される4位が遊離のカルボン酸である2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体を得る工程であり、公知のキノリン環形成反応を用いて合成することができる。キノリン環形成反応に利用することのできる反応条件としては、塩酸、硫酸、酢酸、p－トルエンスルホン酸、塩化亜鉛(II)等を用いる酸性条件、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、ジエチルアミン、ピペリジン等を用いる塩基性条件を挙げることができ、無溶媒又は使用する酸あるいは塩基との組合せを考慮し、水、メタノール、エタノール、酢酸、トルエン、キシレン、テトラヒドロフランなどの溶媒を単独あるいは組合せた溶媒系を用いることができる。反応温度としては、0℃から200℃、反応時間としては、「分から5日間を適用することができる。例えば、一般式(2)で示されるイサチン誘導体と一般式(3)で示されるアセトフェノン誘導体の縮合については、ファイツジンガー(Pfitzinger)縮合として知られている反応条件を適用することが好ましく〔例えば、Buu-Hoi等, J. Org. Chem. (1953) 18:1209、及びJones, Quinolines Part I, 「977, Wiley, 「97－207頁参照〕、水酸化ナトリウムまたは水酸化カ

リウムの存在下、メタノール、エタノール又はエタノール及び水の混合溶媒系中において、０℃から「００℃で「2時間から２４時間反応させることによって一般式（「’）で示される化合物を製造することができる。

[0026] 工程２は、４位がカルボン酸エステルである２－フェニルキノリン－４－カルボン酸誘導体（「”）を得る工程であり、一般式（「’）で示される化合物と対応するアルコールとのエステル化反応により製造することができる。エステル化反応の条件としては、公知のエステル化条件を採用することができ、例えば、塩酸、硫酸などの酸性条件においてアルコールの存在下、０℃から２００℃、好ましくは０℃から「００℃で、「時間から「０日、好ましくは「日から５日間反応させる方法を適用することができる。あるいは、一般式（「’）で示される化合物のカルボキシル基を、酸塩化物、酸臭化物などの酸ハロゲン化物やピバリン酸との混合酸無水物や対象酸無水物、あるいはｐ－ニトロフェニルエステルなどに誘導した後にアルコールと反応させる方法や、一般式（「’）で示される化合物とアルコールを適当な縮合剤により脱水縮合させる方法を適用することも可能である。脱水縮合剤を用いる反応においては、塩基の存在下あるいは非存在下、一般式（「’）で示される化合物を等量あるいは過剰量のアルコールと、溶媒中で５分間ないし４０時間、好ましくは「ないし「8時間反応させることができ、脱水縮合剤としては、「，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド(ＤＣＣ)、「－エチル－３－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣ）、「，「’－カルボニルジイミダゾール等を用いることができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の無機塩基等を挙げることができ、溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、「，４－ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、酢酸エチル、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の有機溶媒、水を単独又は組み合わせて使用すること

ができる。

[0027] 本発明のEPO産生促進用の製剤（EPO産生促進剤）、又は貧血の予防及び／又は治療用の製剤（貧血治療剤）は、一般式（Ｉ）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するものであつて、当該有効成分を含有する医薬組成物として使用することができる。その場合、本発明の化合物を単独で用いてもよいが、通常は薬学的に許容される担体、及び／又は希釈剤を配合して使用される。

投与方法は、特に限定されず、治療目的に応じて、それに適した製剤化を適宜選択できる。例えば、経口剤、注射剤、坐剤、吸入剤等のいずれでもよい。これらの投与形態に適した医薬組成物は、公知の製剤化方法を利用することによって製造できる。

[0028] 例えば、経口用固形製剤を調製する場合は、一般式（Ｉ）で表される化合物に製薬学的に許容される賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等の添加剤を加えた後、常法を利用して、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。これらの添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものから適宜選択することができる。例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられる。結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0029] 経口用液体製剤を調製する場合は、一般式（Ｉ）で表される化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法を利用して内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。矯味剤としては上記に挙げられたものでよく、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、一般式（Ｉ）で表される化合物にｐＨ調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法を利用して皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。ｐＨ調製剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、ＥＤＴＡ、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が挙げられる。

坐薬を調製する場合は、一般式（Ｉ）で表される化合物に公知の坐薬用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等、更に必要に応じて界面活性剤（例えば、ツイーン（登録商標））等を加えた後、常法を利用して製造することができる。

上記に例示した以外に、常法を利用して適宜好ましい製剤とすることもできる。

[0030] 一般式（Ｉ）で表される化合物の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数等によって異なるが、通常は成人に対して一般式（Ｉ）で表わされる化合物として１日あたり１ｍｇから１０００ｍｇを、１回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

[0031] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

[0032] 試験例に使用した化合物１、及び２はChemBridge社より入手したものを、化合物３は１uochem社よりより入手したものを使用した。また、化合物４

は公知文献（J. Og. Chem. ,1953, 18, 910-915）記載の方法に従って製造したものを、使用した。

[0033] 試験方法

ヒト肝臓癌由来である細胞株ＨｅｐＧ２を、最小必須培地（Minimum Essential Medium (MEM)）（シグマ）を用いて２４穴プレートの各穴に「Ｘ「０°細胞を播種した。翌日、培地をフェノールレッドを含まないダルベッコ改変イーグル培地（DMEM（シグマ））に変更し、

ＤＭＳＯに溶解した試験化合物を最終濃度３μＭ又は「０μＭとなるように添加し、培地量を「穴あたり４００μｌとした。酸素濃度を４％としたＣＯ２インキュベーターで４８時間インキュベート後、培養上清を回収した。回収した培養上清は直ちにＥＰＯを測定するＥＬＩＳＡ（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）法に供した。ＥＬＩＳＡ法は、ＥＰＯ ＥＬＩＳＡ（ロシュ）を用いて、方法は取扱説明書に準じた。

試験化合物を添加しない未刺激状態でのＥＰＯ産生量を「００％とし、各化合物により誘導されたＥＰＯ産生量を表した。

結果を次の表２に示す。

[0034] [表2]

ＥＰＯ産生冗進作用

化合物の番号	対照に対する割合（%）	
	3μM	10μM
1	136	167
2	202	206
3	168	200
4	134	135

[0035] 用いた試験化合物の最終濃度３μＭ又は「０μＭにすることにより、未刺激状態を「００％とすると、「４０－２「０％のＥＰＯ産生冗進が認められた（表２参照）。このことからこれらの化合物にはＥＰＯ産生冗進作用があり、貧血治療剤として使用できることが判明した。

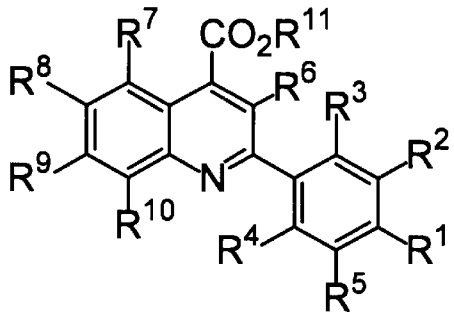
産業上の利用可能性

[0036] 本発明は、一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物が、優れたＥＰＯ産生促進作用を有していることを初めて見出し、優れたＥＰＯ産生促進作用を有する経口投与可能な低分子性の貧血の予防及び／又は治療剤を提供するものである。本発明は、低分子性の新たな貧血の予防及び／又は治療剤を提供し、製薬工業において有用であり、産業上の利用可能性を有している。

請求の範囲

[1] 次の一般式（「）：

[化3]



（1），

〔式中、R[1]、R[2]、R[3]、R°、R°、R°、R[7]、R[8]、R[9]、及びR・°は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基、「～3の置換基を有してもよいC ₊₈シクロアルキル基又は「～3の置換基を有してもよいC・_。アルコキシ基を示し、

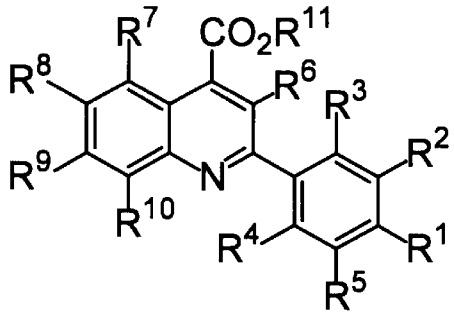
R[11]は水素原子又は「～3の置換基を有してもよいC・_。アルキル基を示す。〕

で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とするニPO産生促進剤。

[2] 請求項「に記載の一般式（「）で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする貧血の予防及び／又は治療剤。

[3] ニPO産生促進用の製剤を製造するための、次の一般式（「）：

[化4]



（1）

〔式中、R[1]、R[2]、R[3]、R°、R°、R°、R[7]、R[8]、R[9]、及びR'°は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC'_。アルキル基、「～3の置換基を有してもよいC ,8シクロアルキル基又は「～3の置換基を有してもよいC'_。アルコキシ基を示し、

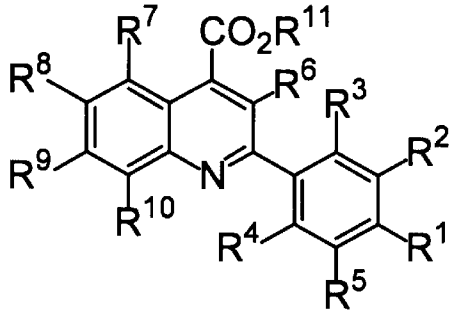
R[11]は水素原子又は「～3の置換基を有してもよいC'_。アルキル基を示す。〕

で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[4] ニPO産生促進用の製剤を、貧血の予防及び／又は治療用の製剤である請求項3に記載の使用。

[5] 次の一般式（「）：

[化5]



（1）

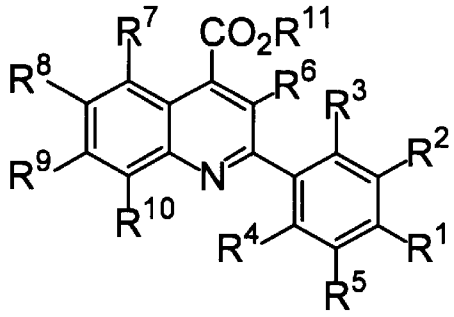
〔式中、R[1]、R[2]、R[3]、R°、R°、R°、R[7]、R[8]、R[9]、及びR'°は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC'_。アルキル基、「～3の置換基を有してもよいC ,8シクロアルキル基又は「～3の置換基を有してもよいC'_。アルコキシ基を示し、

R[11]は水素原子又は「～3の置換基を有してもよいC'_。アルキル基を示す。〕

で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を細胞に接触させて、当該細胞におけるニPOの産生を促進させる方法。

[6] 次の一般式（「）：

[化3]



（1）

〔式中、R[1]、R[2]、R[3]、R°、R°、R°、R[7]、R[8]、R[9]、及びR'°は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、「～3の置換基を有してもよいC._。アルキル基、「～3の置換基を有してもよいC ₊₈シクロアルキル基又は「～3の置換基を有してもよいC._。アルコキシ基を示し、

R[11]は水素原子又は「～3の置換基を有してもよいC._。アルキル基を示す。〕

で表される2－フェニルキノリン－4－カルボン酸誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、ΞPOの産生冗進が必要とされる患者に投与することを特長とする、ΞPOの産生を促進する方法。

[7] ΞPOの産生冗進が必要とされる患者が、貧血の患者である請求項6に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/001986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D215/52 (2006.01)i, *A61K31/47* (2006.01)i, *A61P7/06* (2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D215/52 , A61K31/47 , A61P7/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (STN) , CAplus (STN) , EMBASE (STN) , MEDLINE (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 08-500338 A (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.), 16 January, 1996 (16.01.96), Claims; page 12, the last paragraph & WO 93/25205 A1 & EP 644762 A1 & US 5643938 A & EP 644762 B1 & JP 3269084 B2	1-4
A	WO 2004/052859 A1 (KOWA CO., LTD.), 24 June, 2004 (24.06.04), Claims & EP 1568691 A1 & US 2006/040986 A1	1 - 4
A	JP 60-42367 A (E.I.DU PONT DE NEMOURS & CO.), 06 March, 1985 (06.03.85), Claims & EP 133244 A2 & EP 133244 B1 & JP 5-19549 B2	1 - 4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 August , 2008 (26.08.08)	09 September, 2008 (09.09.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	A thonzed officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/001986

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 01-110673 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 27 April, 1989 (27.04.89), Claims & EP 305952 A1 & US 4847381 A & EP 305952 B1 & JP 2760379 B2	1 - 4
A	WO 2001/24785 A2 (INST. MOLECULAR & CELL BIOLOGY) , 12 April, 2001 (12.04.01), Claims & EP 1237546 A2 & JP 2003-510352 A & US 6841561 B1	1 - 4
A	WO 2002/36568 A1 (ASTRAZENECA AB.), 10 May, 2002 (10.05.02) , Claims & EP 1339689 A1 & US 2004/053964 A1 & JP 2004-513117 A & US 6906193 B2	1 - 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/001986

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 5 - 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 to 7 pertain to a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2) (a) (i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2008/001986

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

IntCl C07D215/52 (2006.01)i, A61K31/47 (2006.01)i, A61P7/06 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

IntCl C07D215/52, A61K31/47, A61P7/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922－1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS (STN), CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 08-500338 A (FUJISAWA PHARM. CO. LTD.) 1996.01.16, 特許請求の範囲及び第12頁 最終段落, & WO 93/25205 A1 & EP 644762 A1 & US 5643938 A & EP 644762 B1 & JP 3269084 B2	1-4
A	WO 2004/052859 A1 (KOWA CO. LTD.) 2004.06.24, 特許請求の範囲, & EP 1568691 A1 & US 2006/040986 A1	1-4

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26.08.2008	国際調査報告の発送日 09.09.2008
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 島居 福代 4P 3436 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（2007年4月）

国際調査報告

国際出願番号 PCTノJP200 8／001986

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査かてきないときの昔見（第１ページの２の続き）

恬第8条第3項（ＰＣＴ17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．旺 請大の範囲 5 - 7 は、この国際調査機関か調査をすることを要しない対象に係るものてある。つまり、

請求の範囲5 - 7は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2) (a) (i) 及びPCT規則39. l (iv) の規定により、この回際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

２．ヴ 請大の範囲 は、有青義な国際調査をすることかてきる程度まて所定の要件を満たしていない国際出順の部分に係るものてある。つまり、

３．r 請求の範囲 は、従属請求の範囲てあってＰＣＴ規則6.4 (a) の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第m欄 発明の早一性か欠如しているときの青見（第１ページの３の続き）

次に述へるようにこの国際出願に二以上の発明かあるとこの国際蝸査機関は認めた。

i．r 出順人か必要な追加調査手数料をすへて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すへての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．r 追加調査手数料を要求するまてもなく、すへての調査可能な請求の範囲について調査することかてきたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．デ 出順人か必要な追加桐査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．r 出順人か必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する庄青

r 追加調査手数片及ひ、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てかあった。

追加洞査手数叫の納付と共に出順人から異議申立てかあったか、異議申立手数料か納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

追加調査手数片の納付はあったか、異議申立てはなかった。

C (続き)　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 60-42367 A (E. I. DU PONT DE NEMOURS & CO.) 1985. 03. 06, 特許請求の範囲, & EP 133244 A2 & EP 133244 Bl & JP 5-19549 B2	1-4
A	JP 01-110673 A (AMERICAN CYANAMID CO.) 1989.04.27, 特許請求の範囲, & EP 305952 Al & US 4847381 A & EP 305952 Bl & JP 2760379 B2	1-4
A	WO 2001/24785 A2 (INST. MOLECULAR & CELL BIOLOGY) 2001. 04. 12, 特許請求の範囲, & EP 1237546 A2 & JP 2003-510352 A & US 6841561 Bl	1-4
A	WO 2002/36568 Al (ASTRAZENECA AB.) 2002. 05. 10, 特許請求の範囲, & EP 1339689 Al & US 2004/053964 Al & JP 2004-513117 A & US 6906193 B2	1-4